

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 12, Número 2



2014

EDITORIAL

La neurociencia social como una ciencia básica ideal para la psiquiatría

M. MAJ

105

PLAN DE ACCIÓN DE LA WHO

Plan de acción de la WHO en salud mental para 2013-2020: ¿qué pueden hacer los psiquiatras para facilitar su implementación?

S. SAXENA, M. FUNK, D. CHISHOLM

107

ARTÍCULOS ESPECIALES

Asumiendo una perspectiva amplia: un modelo emergente para la ciencia psiquiátrica traslacional

K.W.M. FULFORD, L. BORTOLOTTI, M. BROOME

110

Nuevas tendencias en la evaluación de los resultados de las intervenciones en salud mental

G. THORNICROFT, M. SLADE

118

PERSPECTIVAS

Trastornos del control de impulsos y «adicciones de la conducta» en la ICD-11

J.E. GRANT, M. ATMACA, N.A. FINEBERG, L.F. FONTENELLE, H. MATSUNAGA Y COL.

125

Trastorno por conducta suicida como una entidad diagnóstica en el sistema de clasificación del DSM-5: las ventajas superan a las limitaciones

M.A. OQUENDO, E. BACA-GARCIA

128

FÓRUM – NEUROCIENCIA SOCIAL Y SU POTENCIAL CONTRIBUCIÓN A LA PSIQUIATRÍA

Neurociencia social y su potencial contribución a la psiquiatría

J.T. CACIOPPO, S. CACIOPPO, S. DULAWA, A.A. PALMER

131

Comentarios

Neurociencia social: poniendo fin a lo destructivo y equivocado «social» contrapuesto a «biológico» en psiquiatría

N. CRADDOCK

140

¿Surarán mejores tratamientos psiquiátricos de los estudios neurocientíficos top-down o bottom-up del afecto?

J. PANKSEPP

141

Neurociencia social y mecanismos de riesgo para los trastornos mentales

A. MEYER-LINDENBERG

143

La actividad intrínseca del cerebro y la conciencia de tiempo interno en la esquizofrenia

G. NORTHOFF

144

Neurociencia social en psiquiatría: vías para el descubrimiento del riesgo neurobiológico y la resistencia a la adversidad

C. PANTELIS, C.F. BARTHOLOMEUSZ

146

Neurociencia social en psiquiatría: de relevancia evidente

R. KAHN

147

Puentes entre la psiquiatría y la neurología a través de la neurociencia social

A. IBÁÑEZ, R.O. KULJIS, D. MATAALLANA, F. MANES

148

Soledad y neurociencia social

D.W. RUSSELL

150

La psiquiatría y la neurociencia nutricional social

J.K. KIECOLT-GLASER, L.M. JAREMKA, S. HUGHES

151

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Riesgos de mortalidad por todas las causas y por suicidio en los trastornos mentales: una metarvisión

E. CHESNEY, G.M. GOODWIN, S. FAZEL

153

Eficacia de los programas para reducir el estigma relacionado con los trastornos mentales.

Un metanálisis de estudios randomizados controlados

K.M. GRIFFITHS, B. CARRON-ARTHUR, A. PARSONS, R. REID

161

Indicadores de diabetes de tipo 2 en una muestra nacionalmente representativa de adultos con psicosis

D.L. FOLEY, A. MACKINNON, V.A. MORGAN, G.F. WATTS, J.J. MCGRATH Y COL.

176

Experiencias psicóticas como un indicador de la evolución natural de la ideación suicida: un estudio de cohorte sueca

I. KELLEHER, M. CEDERLÖF, P. LICHTENSTEIN

184

PERSPECTIVAS

Biomarcadores de inflamación en la esquizofrenia: conexión frente a causalidad

P. MANU, C.U. CORRELL, M. WAMPERS, A.J. MITCHELL, M. PROBST Y COL.

189

Tratamiento de la obesidad en el consultorio del psiquiatra

L. CHWASTIAK, C. TEK

193

RESPUESTA AL FORUM

El modelo de RDoC: continuación de los comentarios

B.N. CUTHBERT Y EL GRUPO DE TRABAJO PARA RDoC DEL NIMH

189

CARTAS AL EDITOR

198

NOTICIAS DE LA WPA

205

Biomarcadores de inflamación en la esquizofrenia: conexión frente a causalidad

PETER MANU^{1,3}, CHRISTOPH U. CORRELL^{1,3}, MARTIEN WAMPERS⁴, ALEX J. MITCHELL^{5,6}, MICHEL PROBST^{4,7}, DAVY VANCAMPFORT^{4,7}, MARC DE HERT⁴

¹Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, New York, NY, USA; ²Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; ³Hofstra North Shore – LIJ School of Medicine, Hempstead, NY, USA; ⁴University Psychiatric Centre KU Leuven, Campus Kortenberg, Kortenberg, Belgium; ⁵Department of Psycho-oncology, Leicestershire Partnership NHS Trust, Leicester, UK; ⁶Department of Cancer and Molecular Medicine, University of Leicester, Leicester, UK; ⁷KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium

La inflamación es una respuesta compleja del hospedero a la lesión de los tejidos, como las infecciones o las lesiones físicas (1). La principal función de la inflamación es eliminar rápidamente a los microorganismos patógenos iniciando una respuesta inmunitaria adaptativa a través de la estimulación de linfocitos T y B específicos para el antígeno y sus inmunotransmisores reguladores, las citocinas proinflamatorias. Las citocinas se dividen en tipos predominantemente proinflamatorios y predominantemente antiinflamatorios (2). Las citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), son secretadas por monocitos y macrófagos y activan a otros componentes celulares de la respuesta inflamatoria. Las citocinas antiinflamatorias, como la interleucina-4 (IL-4), ayudan a regular por decremento la respuesta inmunitaria inflamatoria.

El rol de la inflamación en la esquizofrenia ha recibido una atención intensa y un mecanismo mediado por citocinas representa la piedra angular de una serie de hipótesis formuladas en los últimos dos decenios (2-4). La hipótesis del linfocito T macrófago postula que los macrófagos crónicamente activados producen citocinas, como la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-2 (IL-2), los factores de necrosis tumoral, el interferón alfa y el interferón gamma (5). La «hipótesis del linfocito T cooperador» plantea la idea de un alejamiento de la función inmunitaria de la célula citotóxica y un acercamiento hacia una reactividad inmunitaria humoral (6). La hipótesis de la microglia aduce que las citocinas proinflamatorias y los radicales libres son liberados por la microglia activada del sistema nervioso central, ocasionando una neurogénesis anormal, degradación neural y anomalías de la sustancia blanca, las que desempeñan un papel decisivo en la patogénesis de la esquizofrenia (7). Así mismo, se ha postulado una convergencia entre los cambios neuroinflamatorios y los receptores de dopamina y glutamato, y se valoran con seriedad los estudios clínicos de productos biológicos creados para reducir la inflamación (8,9) y para los trastornos autoinmunitarios (10,11).

La importancia de las anomalías de la citocina y otros marcadores de la disfunción inmunitaria identificados en pacientes con esquizofrenia se puede analizar a través del prisma de las directrices de Bradford Hill (12), un modelo ampliamente aceptado para juzgar si una conexión puede contribuir a causar un fenómeno patológico. Con base en este modelo, evaluamos aquí la *potencia* de la relación: su *congruencia* en estudio realizados por diferentes investigadores en diferentes muestras; su

temporalidad, al tratar de determinar si la inflamación ha precedido al inicio de la esquizofrenia; su *gradiente biológico*, lo que significa que la gravedad de la esquizofrenia se debiera correlacionar con la magnitud del proceso inflamatorio; su *plausibilidad* como un mecanismo fisiopatológico; la coherencia entre los hallazgos epidemiológicos y de laboratorio; y la *especificidad* de las anomalías inflamatorias.

POTENCIA Y CONGRUENCIA

Un análisis exhaustivo de 40 estudios de alteraciones de las citocinas en la esquizofrenia ha señalado un acuerdo considerable entre observadores con respecto a la magnitud del aumento de las concentraciones de IL-6, receptor de IL-2 soluble y TNF-alfa en la psicosis de primer episodio y en pacientes hospitalizados con recaídas agudas en comparación con testigos sanos (3). Por ejemplo, las magnitudes de efecto en caso de primer episodio sin tratamiento previo fueron 0,81 para TNF-alfa, 1,03 para el receptor de IL-2 soluble y 1,40 para IL-6. Otras citocinas (IL-1 beta, factor de crecimiento transformador beta, interferón gama e IL-12) tuvieron magnitudes de efecto un poco más bajas.

TEMPORALIDAD

Las concentraciones de citocinas y otros biomarcadores de la inflamación no se han evaluado en estudios longitudinales antes del reconocimiento clínico de la esquizofrenia. Por consiguiente, no hay pruebas directas de un fenotipo patológico premórbido. Se ha señalado una correlación temporal en algunos estudios a pequeña escala que han demostrado concentraciones anormales de interferón gama (13), receptor de IL-2 soluble (14,15) e IL-6, e incrementos del TNF-alfa (15) en pacientes con esquizofrenia y, en menor grado en sus familiares, en comparación con testigos sanos.

GRADIENTE BIOLÓGICO

No se ha demostrado de manera convincente un gradiente biológico que correlacione las concentraciones de citocinas proinflamatorias y la gravedad de la esquizofrenia. La correla-

ción entre las citocinas IL-1 beta, IL-6, IL-9 y TNF-beta con las calificaciones totales y positivas en la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS) identificada en un estudio transversal resultó no significativa después del ajuste con respecto a múltiples comparaciones, y no se identificó ninguna correlación con las puntuaciones en la subescala de síntomas negativos (16).

Las trayectorias de las concentraciones de citocina después del tratamiento al parecer son diferentes en la psicosis de primer episodio en comparación con la esquizofrenia en la recaída (17). Datos metaanalíticos muestran que las concentraciones de algunas citocinas (IL-6, IL-1 beta y factor de crecimiento transformador-beta) se normalizaron después del tratamiento antipsicótico, en tanto que las concentraciones de otros (TNF-alfa, receptor de IL-2 soluble, IL-12) se mantuvieron elevadas después que se hizo el ajuste con respecto a los síntomas de una exacerbación aguda (3). Esta heterogeneidad se ha interpretado como indicativa de que las concentraciones de diferentes citocinas pueden ser marcadores de rasgo o de estado (3). No se ha demostrado que el constructo tenga especificidad para la esquizofrenia, sino más bien para las manifestaciones psicóticas (18).

Los estudios longitudinales de autoanticuerpos sanguíneos en la esquizofrenia tampoco han logrado indicar un gradiente biológico. La proporción de pacientes con títulos positivos para anticuerpos anticardiolipina determinados en el momento de la exacerbación de una enfermedad aguda y de nuevo después de la mejoría tras el tratamiento farmacológico antipsicótico fue 19,3% frente al 23,8% ($p=0,62$) para la IgG y 15,8% frente a 26,2% ($p=0,22$) para la IgM, y los títulos tuvieron una correlación negativa con las puntuaciones en la subescala positiva del PANSS.

PLAUSIBILIDAD

Este potencial atributo puede inferirse de estudios de fármacos antiinflamatorios como tratamiento complementario en la esquizofrenia.

En un metanálisis reciente de inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y ácido acetilsalicílico administrados en forma complementaria con fármacos antipsicóticos, que incluyó ocho estudios ($N=774$ pacientes), la media de la magnitud del efecto para las puntuaciones en la subescala de síntomas positivos del PANSS fue $-0,189$ y el límite superior del intervalo de confianza del 95% fue $-0,005$, lo que indica que el resultado de la intervención para este tipo de síntomas fue mínimo o pequeño (8). Por otra parte, la media de las magnitudes de efecto para las puntuaciones totales y de síntomas negativos en el PANSS fue no significativa.

Un análisis de metarregresión de los datos indicó una relación inversa entre la gravedad de los síntomas negativos al inicio y la eficacia del tratamiento con antiinflamatorios no esteroides, un hallazgo que se contrapone a la ausencia de un gradiente biológico y reduce aún más la plausibilidad de un rol de la inflamación en determinar la gravedad de la esquizofrenia. No obstante, las magnitudes de efecto para las puntuaciones totales en el PANSS fueron mayores en estudios sobre el ácido acetilsalicílico y en estudios con más pacientes en su primer episodio (8).

Otro metanálisis explorador reciente reveló que los estrógenos y la N-acetil cisteína tenían magnitudes de efecto pequeñas a moderadas cuando se añadían a antipsicóticos en los síntomas totales en el PANSS (9).

COHERENCIA

Desde el punto de vista epidemiológico, se ha investigado la relación entre la inflamación y la esquizofrenia sólo en Dina-marca, en un estudio a nivel nacional sobre el riesgo de enfermedades autoinmunitarias en individuos con un antecedente personal o familiar de esquizofrenia (20).

Los cocientes de tasa de incidencia indicaron una relación entre la esquizofrenia y trastornos relativamente infrecuentes como hepatitis autoinmunitaria, síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria y anemia perniciosa. Por otra parte, la frecuencia de esquizofrenia fue más baja que la esperada en pacientes con trastornos más frecuentes e indudablemente autoinmunitarios, como la artritis reumatoide seropositiva, la polimialgia reumática, la espondilitis anquilosante y la tiroiditis autoinmunitaria. El cociente de tasas de incidencia para la artritis reumatoide seropositiva al inicio del trastorno psicótico fue 0,75 y disminuyó a 0,60 cinco años más tarde.

En el mismo estudio, algunos resultados no coinciden con una relación clara entre la inflamación y la esquizofrenia. Por ejemplo, se observó que la esquizofrenia se presenta con más frecuencia en personas con enfermedad de Crohn en comparación con la población general, en tanto que al mismo tiempo es bastante menos frecuente en pacientes con colitis ulcerosa (20).

ESPECIFICIDAD

No hay indicios de especificidad del incremento de citocinas proinflamatorias o autoanticuerpos, ya que se han observado hallazgos similares en otros trastornos psiquiátricos.

Los biomarcadores proinflamatorios se relacionan de una manera potente y congruente con la depresión. Por ejemplo, en un metanálisis de 25 estudios de pacientes con depresión clínica y testigos sanos, la magnitud de efecto de IL-6 fue de 0,71 y el intervalo de confianza del 95% fluctuó de 0,46 a 0,97 (21). La relación se mantuvo significativa después de la corrección con respecto a trastornos somáticos concomitantes que podían correlacionarse con la disfunción inmunitaria, tales como cáncer, y tratamiento con fármacos antidepresivos, que pueden reducir la liberación de citocinas proinflamatorias de la microglia activada (22).

Una encuesta expandida confirmó las concentraciones significativamente más altas de IL-6 y TNF-alfa en pacientes deprimidos en comparación con testigos sanos, y la magnitud de efecto no parece haberse influenciado por el tipo de análisis ELISA que se utilizó (23).

Datos recientes indican también que el tratamiento con antidepresivos reduce las concentraciones de biomarcadores de la inflamación (24). También hay evidencia, generada en cuatro estudios comparativos con placebo, de que el tratamiento con el fármaco antiinflamatorio celecoxib, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, origina mayores reducciones medias en la

Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión y tasas de remisión más altas que el placebo (25)

Se ha demostrado que el incremento de las concentraciones de citocinas proinflamatorias se correlaciona con la gravedad de la depresión y las concentraciones de IL-6 y TNF-alfa fueron más altas en pacientes deprimidos con ideación o tentativas de suicidio (26).

Sin embargo, en modelos metanalíticos de efectos aleatorios y efectos fijos, la mejoría de los síntomas de depresión no se correlacionó con un cambio en las concentraciones séricas de TNF-alfa y el gradiente biológico de IL-6 fue muy pequeño (27). Los análisis de subgrupos indican que en contraste con otras clases de antidepresivos, los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden disminuir las concentraciones de TNF-alfa e IL-6, pero tales efectos no influyeron en la proporción de pacientes que logró una reducción del 50% en los síntomas de depresión.

La plausibilidad y la coherencia de estos hallazgos se han mantenido relativamente débiles. Por ejemplo, aunque los pacientes con depresión clínica tienen una mayor expresión de anomalías autoinmunitarias, según se refleja en los títulos de anticuerpos antifosfolípido, hay una frecuencia más baja de pacientes con positividad para estos anticuerpos que en el lupus eritematoso sistémico, un trastorno autoinmunitario característico (28). La edad y el género sexual pueden ser factores determinantes más potentes de los títulos de autoanticuerpos que el tipo de trastorno afectivo, el estado afectivo o la medicación psicoactiva (29). Por otra parte, en contraste con la esquizofrenia, la aparición de conducta similar a la depresiva se puede estudiar en modelos experimentales y se ha demostrado que está relacionada con una respuesta inmunitaria mediada por células (30).

También se han identificado alteraciones de citocinas similares a las identificadas en la esquizofrenia en pacientes con trastorno bipolar. Un metanálisis de 30 estudios ha revelado incrementos importantes de IL-6, receptor de IL-2 soluble y TNF-alfa en pacientes bipolares en comparación con testigos sanos (31). En el caso de la IL-6, la diferencia se debió principalmente a los cambios inmunitarios presentes durante la manía aguda, ya que las concentraciones fueron normales en pacientes bipolares deprimidos y eutímicos. Las concentraciones de TNF-alfa tuvieron un incremento similar en pacientes maniacos y deprimidos y no se observó un gradiente biológico, es decir, normalización durante periodos de eutimia.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La aplicación de los criterios de Bradford Hill para distinguir la conexión de la causalidad con respecto al aumento de las citocinas proinflamatorias en la esquizofrenia revela evidencia sólida de potencia y congruencia. Sin embargo, no se ha demostrado de manera convincente un gradiente biológico y no hay prueba directa de temporalidad. El cumplimiento de los criterios de plausibilidad y coherencia es moderado, en el mejor de los casos. Lo que es más importante, la relación carece de especificidad, ya que se han comunicado correlaciones similares o más potentes en la depresión mayor y en el trastorno bipolar.

Consideramos que el paradigma explicatorio debiera modificarse desde un fuerte énfasis en el papel causal de la inflamación en la esquizofrenia al reconocimiento de que la disfunción inmunitaria observada puede estar relacionada con otros factores, tales como obesidad y tensión psicológica. Las reservas de tejido adiposo visceral (32) y la hipertrofia del adipocito (33) se ha vinculado a un mayor grado de inflamación. Se ha observado que si bien el tejido adiposo de individuos delgados puede secretar de manera diferente adipocinas antiinflamatorias (incluida adiponectina, IL-10, IL-4 e IL-13) la obesidad se relaciona con un aumento de las concentraciones de citocinas proinflamatorias (tales como TNF-alfa, leptina, inhibidor del activador del plasminógeno, IL-6, IL-1 beta) (34), junto con una reducción en la secreción de adipocinas antiinflamatorias (35-39). Por otra parte, el estrés psicológico puede activar las repuestas inflamatorias en el cerebro (40). Se ha relacionado el estrés crónico y agudo con un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-6 y proteína C-reactiva (41) y una disminución de las concentraciones de las antiinflamatorias (42).

En general, el análisis de los datos disponibles en la actualidad parece indicar que hay evidencia suficiente de que la relación intensa y reproducida entre la esquizofrenia y el incremento de biomarcadores inflamatorios tenga relevancia etiopatológica. Se necesitan estudios futuros para el seguimiento de los pacientes a partir del síndrome de psicosis atenuada hasta la esquizofrenia franca, y cuantificar las concentraciones de citocinas inflamatorias en los pacientes que evolucionan a la psicosis y los que no.

Puesto que la inflamación podría ser desencadenada por muchos factores, tales como aumento de peso u obesidad y tensión psicológica, tanto los estudios transversales como los longitudinales de las concentraciones de citocinas proinflamatorias en la esquizofrenia deben hacer el ajuste con respeto a estos factores. En tales estudios se debiera investigar la posibilidad de que cambios inflamatorios no específicos puedan influir en la expresión de psicosis y otros trastornos mentales graves.

En caso de que ocurriese tal detonación inflamatoria del trastorno mental, por lo menos en subgrupos de pacientes o en fases específicas de la enfermedad, el hallazgo podría claramente llevar a nuevos enfoques terapéuticos.

Agradecimiento

Los primeros dos autores contribuyeron en igual medida a este trabajo.

Bibliografía

1. Spelling B, Edwards JE Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001;32:76-102.
2. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1174-9.
3. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663-71.
4. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH et al. Prenatal inflammation and neuro-development in schizophrenia: a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;42: 92-100.

5. Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med Hypotheses* 1995;45: 135-41.
6. Schwarz MJ, Muller N, Riedel M et al. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Med Hypotheses* 2001;56:483-6.
7. Busse S, Busse M, Schlitz K et al. Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations? *Brain Behav Immun* 2012; 26:1273-9.
8. Nitta M, Kishimoto T, Muller N et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2013;39:1230-41.
9. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ et al. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* 2014;40:181-91.
10. Keller WR, Kum LM, Wehring HJ et al. A review of antiinflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2013;27:337-42.
11. Girgis RR, Kumar SS, Brown AS. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2014;75:292-9.
12. Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J R Soc Med* 2009;102:186-94.
13. Arolt V, Weitzsch C, Wilke I et al. Production of interferongamma in families with multiple occurrence of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997;66:145-52.
14. Gaughran F, O'Neill E, Sham P et al. Soluble interleukin-2 receptor levels in families of people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56:2235-9.
15. Martinez-Gras I, Garcia-Sanchez F, Guaza C et al. Altered immune function in unaffected first-degree biological relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2012;200:1022-5.
16. Dimitrov DH, Lee S, Yantis J et al. Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway. *Schizophr Res* 2013;151:29-35.
17. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G et al. Antipsychotics can modulate the cytokine profile in schizophrenia: attenuation on the type-2 inflammatory response. *Schizophr Res* 2013;147:103-9.
18. Hope S, Ueland T, Steen NE et al. Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2013;145:36-42.
19. Ezeoke A, Mellor A, Buckley P et al. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:245-51.
20. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H et al. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am J Psychiatry* (in press).
21. Howren MD, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-86.
22. Leonard BE. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: an insight into the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:261-7.
23. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
24. Hiles SA, Baker AL, de Malmarche T et al. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42: 2015-26.
25. Na KS, Lee KJ, Lee JS et al. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:79-85.
26. Serafini G, Pompili M, Elena-Serretti M et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1672-86.
27. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2452-9.
28. Maes M, Meltzer H, Jacobs J et al. Autoimmunity in depression: increased antiphospholipid autoantibodies. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:160-6.
29. Horning M, Amsterdam JD, Kamoun M et al. Autoantibody disturbances in affective disorders: a function of age and gender? *J Affect Disord* 1999;55:29-37.
30. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:664-75.
31. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 2013;74:15-25.
32. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:35-42.
33. Jernas M, Palming J, Sjöholm K et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006;20:1540-2.
34. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
35. Berg AH, Combs TP, Du X et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
36. Cai D, Yuan M, Frantz DF et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-Bank NF-xB. *Nat Med* 2005;11:183-90.
37. Hanssens L, van Winkel R, Wampers M et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008;106: 308-14.
38. Wampers M, Hanssens L, van Winkel R et al. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:17-26.
39. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85-97.
40. Wager-Smith K, Markou A. Depression: a repair response to stress induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:742-64.
41. Brydon L, Walker C, Wawrzyniak A et al. Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain Behav Immun* 2004;18: 458-67.
42. Deinzer R, Granrath N, Stuhl H et al. Acute stress effects on local IL-1beta responses to pathogens in a human in vivo model. *Brain Behav Immun* 2004;18:458-67.

DOI 10.1002/wps.20117